

SJÖGREN SENDROMUNDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ

Doç. Dr. Kenan Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Sjögren sendromu (SS) otoimmün hastalıkların prototiplerinden biri olarak kabul edilmektedir. SS'da primer inflamasyon yeri egzokrin bezlerdir fakat ekzokrin bezler dışında da tutuluşlar görülmektedir. SS tedavisinde lokal tedaviler yanısıra çoğunlukla ekstraglandüler tutuluşlu olgularda immunsupresif tedavi de gündeme gelebilmektedir. İmmunsupresif tedavi hidroklorokin, metotreksat ve azatioprin gibi geleneksel ajanlarla yapılabilir. Geleneksel immunsupresif tedavilere dirençli hastalarda ise rituksimab gibi biyolojik tedaviler yapılmaktadır. Bu derlemede SS tedavisinde kullanılan geleneksel immunsupresif tedavi yanı sıra biyolojik tedaviler de tartışılacaktır.

ABSTRACT

Sjogren syndrome is considered as one of the prototype autoimmune diseases. Although primary inflammation site in SS is exocrine glands other involvements may also be observed. Besides local application choices, immunosuppressive therapy in patients with extraglandular involvement is generally treatment of choice. This may be accomplished by traditional immunosuppressive agents such as hydroxychloroquine, methotrexate or azathioprin. Biological treatments are chosen for patients resistant to conventional immunosuppressive treatment. These treatment options will be discussed in this review.

Sjögren sendromu (SS) otoimmün hastalıkların prototiplerinden birisi olup egzokrin bezlerin mononükleer hücreler tarafından hasarı ile karakterlidir. SS patogenezinde artmış T, B hücre ağırlıklı bir inflamasyon ve otoantikolar rol oynadığı için, organ tutuluşu görülen SS'lu olgularda artmış immün yanıtı baskılayan tedavi' bir diğer deyişle immunsupresif tedavi yapılmalıdır (1-4). Bu derlemede SS hakkında genel özellikler verildikten sonra SS tedavisindeki temel etkili ilaçlar ve giderek artan oranda kullanılmakta olan biyolojik ajanlar tartışılacaktır.

Primer SS (pSS) sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Farklı kriterlere göre %0.5-5 gibi geniş yelpazede sıklıklar bildirilmesine rağmen pSS'unun prevalansının yaklaşık %1-1.5 civarında olduğu düşünülmektedir (5-7). pSS'daki patogeneze diğer otoimmün hastalıklardaki patogenetik modellere benzemektedir. Genetik olarak HLA-B8, HLA-DR2 ve HLA-DR3 allelleri taşıyan duyarlı birey, enfeksiyonlarla özellikle coxsackie virüs gibi viral enfeksiyonlarla karşılaşmışta daha çok salgı bezlerinde, daha az salgı dışı organ/sistemlerde T hücre ağırlıklı bir infiltrasyon ge-

lişir ve immün sistem tarafından özelleşmiş otoantikolar üretilir (8-12). İster glandüler ister ekstraglandüler yapılar da olsun lenfosit infiltrasyonu zamanla kronik bir hale gelir ve bulunduğu yerde hasara yol açarak klinik bulguların doğmasına yol açar.

SS'unun en sık görülen klinik bulguları glandüler bulgulardır. Salgı yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan glandüler bulgular hemen hemen bütün olgularda sıklık sırasına göre göz, ağız, burun, cilt ve vaginal lokalizasyonlarda görülür. Glandüler bulgular dışında farklı sıklıklarda sistemik bulgular da ortaya çıkabilir. Kas-iskelet sistemi bulguları %54-84 oranında ortaya çıkar. Çoğunlukla geçici bir sinovit veya artralji şeklinde olur ve radyolojik eroziv değişiklik görülmez fakat tutulan eklemlerde daralmaya yol açabilir (13). pSS'lu hastaların akciğer tutuluşu da olabilir ve %40-50 olguda kuru öksürük görülebilir. Öksürük nedeni çoğunlukla trachea'daki salgı bezlerinin disfonksiyonudur. Akciğer tutuluşu daha az sıklıkla küçük hava yolu hastalığı, bronşektazi, bronşiolit, interstisyel akciğer fibrozisine veya plevral tutuluşa bağlı olabilir (14-17).

pSS'da Böbrek tutuluşu çoğunlukla tubulointertisiyel alandaki lenfositik infiltrasyon ve inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan distal renal tübüler asidozla kendini belli eder. pSS'da daha az oranda, özellikle pSS + tip II krioglobulinemi birlikteliği sırasında glomerülofritler de görülebilir (13, 18).

Gastrointestinal sistem tutuluşu içinde ağız kuruluğu en sık görülen bulgudur. Yutma güçlüğü yaklaşık %75 olguda görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında epigastrik hassasiyet, dolgunluk hissi gibi gastrik yakınmalar görülebilir. pSS'lu olgularda unutulmaması gereken noktalardan biri ısrarlı gastrik yakınmaları olan olgularda mutlak endoskopi yapılması gerekliliğidir. Endoskopi yapılabilirse pSS ile birliktelik gösterebilen atrofik gastrit ve MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma saptanabilir (19). pSS'da otoimmün hepatit yaklaşık %25 olguda görülebilir. pSS'lu olguların %6-13'ünde hepatit C virüsü olumluluğu görülebilir (20, 21). pSS'lu olgularda sık olmamakla birlikte pankreas tutuluşu da görülebilir. Pankreasın egzokrin fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak karın ağrısı ve steatore bir çok hastada görülebilmesine rağmen aşikar pankreatit kliniği çok az olguda görülür (13, 22).

pSS'lu olgularda vasküler tutuluştta görülebilir. %13-66 sıklığında Raynaud fenomeni (RF) görülebilir ve RF sıklıkla eroziv olmayan artrit ile birliktelik gösterir (23). pSS'da görülen vaskülit %5-10 sıklığında görülür, çoğunlukla lokalize olduğu yer deridir ve ciltte purpurik döküntüler şeklinde kendini belli eder. Fakat pSS'da vaskülit kliniği hafif bir hipersensitivite vaskülitinden periarteritis nodosa benzeri klinik tabloya kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (13, 24). pSS'lu ve ciltte vaskülitik döküntüleri olan olgularda ayırıcı tanıda HCV ve krioglobulinemi birlikteliği de unutulmamalıdır.

En önemli ekstraplandüler tutuluşların başında nörolojik tutuluş gelmektedir. Tutuluş kranial sinirler, periferik sinirler ve nadiren merkezi sinir sistemi (MSS) tutuluşu şeklinde görülür (25). Kranial nöropatiler içinde en sık trigeminal nöropati görülür. Periferik nöropati %20 sıklığında görülür. MSS tutuluşu %1-2 sıklığında görülür ve bu olgularda çoğunlukla kutanöz vaskülit bulguları görülür (26-29). pSS'lu bir olguda yeni bir MSS bulgusu ortaya çıktığında HCV vaskülit, krioglobulinemi, antifosfolipid antikör sendromu, sistemik lupus eritematoz çakışma sendromu ve MSS'in primer anjiitinin dışlanması gerektiği unutulmamalıdır.

Otoimmün bağ dokusu hastalıkları içinde lenfoma gelişme sıklığı açısından pSS'unun özel bir yeri vardır. pSS'unda non Hodgkin lenfoma (NHL) gelişim sıklığının yaklaşık 40 kat arttığı iyi bilinen, klasik bir veridir (30). Genç olgular lenfoma gelişimi için yaşlı olgulara göre daha fazla risk altındadır. Gelişen NHL çoğunlukla B hücre orijindir ve MALT tutuluşu görülür. pSS'li bir olguda patolojik özellikler gösteren lenfadenopati, ateş yüksekliği, kilo kaybı, splenomegali ve yeni ortaya çıkan pulmoner infiltratlar, düşük C3 ve C4 düzeyleri, krioglobulin varlığı, lenfopeni, yeni başlayan lökopeni ve anemi, daha önce var olan anti-Ro, ANA ve anti-La antikörlerinin kaybolması ve monoklonal protein varlığı klinisyeni lenfoma gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır (31, 32). Öte yandan pSS'lu olgularda otoimmün tiroid hastalığı görülüm oranı artmıştır ve bu oran yaklaşık %20-30 civarındadır (33, 34). Yapılan çalışmalar pSS'lu olup otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerde MALT lenfoma şeklindeki NHL görülüm sıklığının 67 kat arttığını göstermektedir (34).

GELENEKSEL İMMUNSUPRESİF TEDAVİ

pSS tedavisi genel önlemler, topikal ilaçlar, salıyı artırmaya yönelik ilaçlar ve temel etkili ilaçlar (immunsupresif ilaçlar) alt başlıkları altında incelenebilir. Bu yazıda geleneksel temel etkili ilaçlar içinde hidrosiklorokin, metotreskat, azatioprin, siklosporin, leflunomid, siklofosamid ve bunlardan ayrı olarak kortikosteroidler tartışılacaktır. Yukarıdaki tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda hastalarda biyolojik ajanlar gündeme gelmektedir. Hangi durumlarda temel etkili ilaçlar kullanılır? Aslında, birkaç istisnai durum dışında yukarıda bahsedilen hemen tüm extraglandüler tutuluş gösteren durumlarda immunsupresif ilaç kullanımı endikedir. Bu tutuluşları tekrarlamak gerekirse; pSS'le ilişkili artrit, akciğer tutuluşu, hematolojik tutuluş, böbrek tutuluşu, GİS tutuluşu, krioglobulinemi, periferik veya merkezi sinir sistemi tutuluşu ve vaskülitir. Renal tübüler asidoz, özafagus dismotilitesi ve küçük hava yolu hastalığı istisnai durumlara örnektir. İmmunsupresif ilaçları tek tek tartışmadan önce pSS'deki geleneksel immunsupresif ilaçlar hakkında önemli bir saptama yapmakta yarar vardır. Maalesef, pSS'de yapılan ilaç çalışmalarının sayıca az, var olanların küçük hasta gruplarında yapılmış olması yanısıra, romatoid artrit (RA) veya spondilartitlerde okumaya alıştığımız çift

kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmaların pSS'de oldukça az olması önemli bir eksiklik olarak görülmektedir (35-41). Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi, bizce en önemlisi, romatolojide ilaç tedavilerinin en çok RA ile yapıyor olması ve RA tedavisinde 1990-2000 yılları arasında büyük adımların atılmış olmasıdır. pSS ile ilgili geleneksel immunsupresif ilaçlarla ilgili çalışmalar henüz tamamlanmadan, RA tedavisine biyolojik ajanların girmesi, yani "biyolojik çağa" adım atılmasıdır, ikincisi; RA kadar, hatta ondan bile sık görülen pSS ile ilgilenen merkezlerin sayıca görece az olmasıdır.

Antimalaryal ilaçlar, pSS tedavisinde hem salgıyı artırmak amacıyla hem de immun etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardır. Antimalaryal ilaçlardan biri olan hidrosiklorokin ile pSS'de bir çok açık veya retrospektif çalışma yapılmıştır (42-47). pSS'de klasikleşmiş verilerden olan "hidrosiklorokin pSS'de salgı miktarını artırır, kas-iskelet sistemi ve cilt bulgularına faydalıdır" verisi bu açık veya retrospektif verilere dayanmaktadır. Bu çalışmalar içinde sadece birisi (48) çift kör, plasebo kontrollüdür ve plasebodan farksız sonuçlarla karşılaştırılmıştır (48). Bir başka immunsupresif ajan olan metotreksat (MTX) ile bir açık çalışma vardır (49). Bu çalışmada 1 yıl süreyle 18 pSS'li olguya 10-15 mg/h oral MTX verilmiştir. Sonuç olarak, subjektif olarak kuru göz ve ağızda iyileşme, parotis büyüklüğünde azalma saptanmıştır fakat objektif testlerde, Schirmer, Rose Bengal ve tükrük akış hızında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır(49). pSS'de azatioprinle ilgili birçok olgu sunumu varken sadece bir plasebo kontrollü, çift kör çalışma vardır(50). Bu çalışmada 25 pSS'li hasta alınmıştır. Fakat bu çalışmada da azatioprin 1 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda kullanılmıştır. Tahmin edileceği üzere Schirmer, Rose Bengal, tükrük akımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tedavi öncesi ve sonrası tükrük bezi biyopsi skorlarında plaseboya göre bir fark bulunamamıştır(50). 1980'li yılların ikinci yarısında pSS'da siklosporin ile ilişkili randomize, kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır (51, 52). 20 pSS'li hastanın alındığı çift kör, plasebo kontrolü bu çalışmada 5 mg/kg/gün dozunda siklosporin A kullanılmıştır. Subjektif olarak kuru göz, kuru ağız ve parotis şişliğinde iyileşme fakat objektif testlerde, Schirmer ve tükrük akış hızında değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası tekrarlanan biyopsilerde sadece 2 hastada daha iyi biyopsi skorlarına rastlanmıştır (51, 52). RA ve psöriatik artrit tedavisinde başarıyla kullanılan leflunomid pSS'de de kullanılmıştır. pSS'de açık ola-

rak yapılan faz II çalışmada, 24 hafta boyunca 15 hastaya 20 mg/gün leflunomid verilmiştir (53). 24. hafta sonunda genel yorgunlukta azalma, fonksiyonel kapasitede artma saptanmış fakat Schirmer testi ve sialometride anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Leflunomid kullanan ve tekrarlanan 5 tükrük bezi biyopsinin ancak 2'sinde düzelme saptanmıştır (53). Geleneksel immunsupresif ilaçlar içinde, pSS'de ağır olgularda kullanılan siklofosamid ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Siklofosamid ile ilgili deneyimler olgu sunumlarına dayanmaktadır. Çoğunlukla ağır seyirli, vasküitle veya nörolojik tutuluşla komplike olmuş pSS'li olgularda siklofosamidin yararlı olduğu bildirilmektedir (54-56).

pSS'de kortikosteroidlerle ilgili yapılmış biri çift kör, randomize, plasebo kontrollü, diğeri açık 2 çalışma vardır. Çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada 24 hasta alınmış, 6 ay boyunca, bir kola 30 mg dozunda alterne prednizon, bir kola 20 mg/gün dozunda piroksikam verilmiştir (57). Sonuç olarak tekrarlanan tükrük bezi biyopsi fokus skorlarında, tükrük ve gözyaşı objektif testlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (57). Açık olan diğer çalışmada ise 20 pSS'li olgu prospektif 48 ay izlenmiştir. 15 mg/gün dozunda prednizon ile tedaviye başlanmış ve kademeli olarak 5-7 5mg/gün idame prednizon dozlarına inilmiştir. Sonuç olarak tükrük miktarında artış ve serolojik parametrelerde düzelme olduğu gözlenmiştir (58). Özellikle son çalışma düşük doz steroidin pSS'da işe yarayabileceğini göstermesi açısından ilginçtir. Bilindiği gibi, RA'da da benzer bir durum söz konusudur. Hem RA hem pSS'de hipotalamo-pitüiter adrenal aksta bozukluk ve bu nedenle sabah saatlerinde düşük- normal seviyelerde kortizol salgısı mevcuttur (59). Belki de bu nedenle düşük doz steroid yararlı görünmektedir. Fakat bu konuda daha fazla kontrollü, randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yukarıda ayrıntıları tartışılmış olan geleneksel ajanlarla ilgili olarak şu noktaların altı çizilmelidir. pSS ile ilgili yapılmış geleneksel immunsupresif ilaç çalışmalarının; hasta sayılarının az olması, çoğunun açık veya retrospektif çalışma olması ve çoğu ajanla yapılmış birincil çalışma sonuçlarının ikincil bir çalışma ile verifikasyonunun eksik olması dolayısıyla ciddi sorunlar içermektedir. Fakat yine de romatoloji pratiğinde extraglandüler tutuluş bulgusu gösteren pSS'li hastalarda tutuluşun lokalizasyonu ve ağırlığı göz önünde bulundurularak kortikosteroidler ile birlikte yukarıda bahsedilen ajanlar kullanılmaktadır.

Geleneksel ajanlara dirençli olan olgularda "biyolojik ajanlar" gündeme gelebilir (60, 61).

BİYOLOJİK AJANLAR

pSS'deki biyolojik ajanlar, şimdilik, anti-TNF ajanlar, B hücre temelli ajanlar ve interferon tedavileri olarak 3 ana başlıkta incelenebilir. Anti-TNF ajanların RA'daki başarıları pSS'de de kullanılmasına yol açmıştır. Erken ve açık çalışmalar infliksimabın konstitüsyonel ve sicca bulguları üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Açık, 16 hastalık aktif pSS'li olguya 0., 2., 6. haftalarda 3 mg/kg dozunda verilen infliksimab, hasta ve doktor global değerlendirmesinde, duyarlı eklem sayısı ve yorgunlukta anlamlı değişikliklere yol açmıştır (62, 63). Bununla birlikte, ağır sensorial nöropati ve artriti olan extraglandüler tutuluşlu pSS'li olgulardaki olumlu infliksimab deneyimleri bu konudaki umutları daha da artırmıştır (64, 65). Daha sonra yapılan 103 hastalık, randomize, kontrollü çalışmada 0., 2. ve 6. haftalarda 5mg/kg dozunda infliksimab kullanılmış ve hastalar 22 hafta izlenmiştir (66). Sonuç olarak gözyaşı, tükürük, şiş ve hassas eklem sayısı, fiziksel ve mental sağlık durumu C reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı açısından plasebodan farklı bulunmamıştır. Bu çalışmalar infliksimabın pSS'li olgularda faydalı olmadığını göstermektedir. pSS'da bir başka anti-TNF ajan olan etanersept ile ilgili yapılmış 2 çalışma vardır. Birinci çalışma çift kör plasebo kontrollü olup 28 pSS'li olguya, 12 hafta boyunca, 25 mg haftada 2 kez S. C olarak etanersept verilmiştir. Sonuç olarak kuru ağız, kuru göz, Schirmer test skorlarında, uyarılmış tükürük akımında plaseboya göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (67). Bu çalışmanın devamında tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri de karşılaştırılmış (68) ve etanersept ile tedavi edilenlerde TNF- α düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (68). Etanersept ile ilgili son çalışmada 28 olgu alınmış, tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri Etanersept ile ilgili diğer bir çalışmada 15 pSS olguya, 12 hafta boyunca, haftada 2 kez 25 mg SC etanersept verilmiştir (69). Sonuç olarak sicca semptomlarına etkisinin olmadığı, tekrarlanan biyopsilerde anlamlı bir farklılık yaratmadığı, sadece 4 olguda yorgunluk derecesinde azalma olduğu saptanmıştır (69). Bu veriler pSS patogenezinde, RA'dakinin aksine, TNF- α 'nın önemli bir rol oynamadığını, etanersept veya infliksimabın da pSS tedavisinde yeri olmadığını göstermektedir.

pSS'da biyolojik tedaviler içinde B hücre temelli tedavi seçenekleri oldukça önemli yer tutmaktadır. Bunlar içinde anti-CD20 (rituksimab) CD20'ye karşı geliştirilmiş kimerik, monoklonal antikordur. Rituksimab (RTX) düşük seviyeli B hücreli lenfomalarda ve RA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ajandır. CD20 normal, matür B hücre yüzeyinde ve malign pre-B lenfositler üzerinde eksprese edilen bir moleküldür. pSS'de rituksimab ile ilgili ilk veriler olgu serilerinin retrospektif değerlendirilmesine dayanmaktadır (70). İlk olarak RTX verilen pSS'li olgularda hem sistemik hem sicca bulgularının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (70). Daha sonra 16 hastalık retrospektif çalışmada da benzer sonuçların olduğu saptanmıştır (71). RTX ile tedavi edilmiş ekstraglandüler tutuluş özellikleri gösteren bir çok hasta bildirilmiştir (37, 72-74). Bu olgu sunumlarını bir bütün olarak değerlendirdiğimizde en çok kullanım alanının pSS'le ilişkili B hücreli lenfoma, ağır ve dirençli sicca sendromu, periferik nöropati ve kriyoglobulinemik vaskülit olduğu görülmektedir. Daha az olarak ağır artrit/polisinovit, glomerülonefrit, refrakter sklerit, ağır sitopeni, nörolojik tutuluş ve otoimmün pankreatitli pSS'li olgularda RTX ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (37, 72-74). RTX'in pSS'de faz II, açık çalışmasında RTX 375 mg/m², haftada bir, 4 hafta IV infüzyonla kullanılmıştır. Bu çalışmaya 8'i pSS'li, 7'si pSS+ MALT lenfoma'lı 15 olgu alınmıştır. Sonuç olarak subjektif semptomlarda ve tükürük bezi fonksiyonlarında pSS'li grupta anlamlı iyilik hali gözlenmiştir (75). Bu çalışmanın devamında tekrarlanan RTX infüzyonlarıyla hem objektif hem sübjektif bulguların iyileştiği de saptanmıştır (76). RTX tedavisi sonrası tükürük bezlerindeki ve periferik kandaki B lenfositleri inceleyen başka bir çalışmada 15 pSS'li olgu alınmıştır (77). Sonuç olarak minör tükürük bezlerinde B hücrelerinin 12. ayda bile anlamlı olarak az olduğu, periferik kanda ise B hücre oranının 24. haftadan sonra giderek yükselmeye başladığı gözlenmiştir (77). pSS'nda RTX ile ilgili ilk randomize, plasebo kontrollü çalışmada 17 pSS'li olgu alınmıştır ve bu olgularda RTX'in yorgunluk üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak RTX'in pSS'da anlamlı olarak yorgunluğu azalttığı saptanmıştır(78). Yukarıda tartışılmaya çalışılan, pSS'da RTX ile yapılan olgu sunumları ve çalışmaları, RTX'in hem lenfoma, hem lenfoma dışı diğer extraglandüler bulgular, hem de glandüler bulgular üzerine umut verici, olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.

B hücre temelli tedavilerden bir diğeri epratuzumab'tır (anti-CD22). CD22 düşük seviyelerde immatur B hücrelerinde, yüksek düzeylerde matur B hücreleri yüzeyinde ifade edilmektedir. Şimdiye kadar, pSS'de anti-CD22 ile ilgili bir çalışma yapılmıştır (79). 16 pSS'li hastada, 0., 2., 4. ve 6. haftalarda 360 mg/m²'ye I. V. olarak verilen epratuzumab ile ilgili faz I/II, açık çalışması tamamlanmıştır. Sonuç olarak epratuzumab tedavisi sonrası yorgunluk, hasta ve doktor global değerlendirmesinde anlamlı değişiklikler bulunmuştur (79).

pSS'li olgularda interferon- α düzeyleri düşük saptandığı için oral yolla verilen interferonun tükürük bezi fonksiyonlarını düzeltebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla pSS'de, 90'lı yılların sonunda 56 hastalık, 6 aylık, kontrollü bir çalışma yapılmıştır (80). Bir kola oral 250 mg oral sukralfat diğer kola 150 IU interferon verilmiştir. Sonuçta interferon kolunda tükürük akım hızında anlamlı artış, 9 tekrarlanan tükürük bezi biyopsisinin 7'sinde lenfositik infiltrasyon derecesinde azalma olduğu görülmüştür (80). Daha sonra interferon ile ilgili, randomize, çift kör, faz II çalışma yapılmıştır (81). 12 hafta boyunca 111 olguya farklı dozlarda oral interferon verilmiştir. 450 IU interferon alanlarda tam remisyon oranı, 150 IU interferon alanlara göre daha fazla bulunmuş, stimülasyonsuz tükürük akımının interferon grubunda arttığı ve interferon ile ilgili herhangi bir yan etki ortaya çıkmadığı görülmüştür(81). Bu olumlu veriler daha sonra bu konuyla ilgili faz III çalışmanın yapılmasına yol açmıştır. 24 haftalık, faz III çalışmada, 497 pSS olgu alınmıştır, bu olguların 300'üne 450 IU interferon verilmiştir(82). İnterferon kullananlarda stimülasyonsuz tükürük akımı plaseboya göre anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur(82). Bu çalışmalar oral interferonun pSS'li olgularda salgı miktarını artırdığını ve güvenli olduğunu göstermektedir. Fakat FDA tarafından oral interferon'un pSS'de kullanımı henüz onaylanmamıştır.

Sonuç olarak, pSS tedavisinde kullanılan geleneksel immunsupresif ilaçların, etkili olduklarına dair kanıtlar yeterli değildir ve pSS'da geleneksel immunsupresif ilaçlarla ilgili geniş kapsamlı, kontrollü, güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır. Geleneksel immunsupresif ilaçların yetersiz kaldığı olgularda biyolojik ajanlar kullanılabilir fakat anti-TNF ajanların pSS tedavisinde etkili olmadıkları gösterilmiştir. pSS'nin hem glandüler hem extraglandüler bulguların tedavisinde etkin olduğu gösterilen en önemli biyolojik ajan RTX'tır. Oral interferon glandüler bulgular üzerine etkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Soliotis FC, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. Autoimmunity. 2004 ; 37: 305-7.
2. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 347-54.
3. Fox RI. Sjogren's syndrome. Lancet. 2005; 366: 321-31.
4. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1098: 15-21.
5. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evaluation and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 2000; 29: 296-304.
6. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, ve ark. Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore). 2002; 81: 270-80.
7. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, ve ark. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. Scand J Rheumatol. 2006; 35: 379-83.
8. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum. 2004; 50: 2897-902.
9. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 1354-67.
10. Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos HM. Autoimmunity and coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1050: 389-96.
11. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjogren's syndrome: implications for disease management and therapy. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17: 558-65.
12. Delaleu N, Jonsson MV, Appel S, Jonsson R. New concepts in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2008; 34: 833-45.
13. Carsons S. Sjogren's syndrome. Textbook of Rheumatology (Kelley's). (editors Firestein GS, Haris ED, Budd RC, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS), Saunders Elsevier, Philadelphia, Eighth Ed. , 2009; 1149-1168.
14. Papisir SA, Maniata M, Constantopoulos SH, ve ark. Lung involvement of in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis 1999; 58: 61-4.
15. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, ve ark. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 632-8.
16. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. Chest. 2006; 130: 1489-95.
17. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. Respiration. 2008; 75: 361-71.
18. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, ve ark. Clinically significant and biopsy- documented renal involvement in primary Sjogren syndrome Medicine (Baltimore). 2000; 79: 241-9

19. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 29: 296-304.
20. Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, ve ark. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med*. 1999; 245: 127-32
21. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, ve ark. Hepatitis C virüs infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80: 1-8.
22. Ostuni PA, Gazzetto G, Chieco-Bianchi F, ve ark. Pancreatic exocrine involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25: 47-51.
23. Garcia-Carrasco M, Sisö A, Ramos-Casals M, ve ark. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002; 29: 726-30.
24. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, ve ark. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren's syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine* 2004; 83: 96-106.
25. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, ve ark. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol*. 2001; 248: 577-84.
26. Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarsen VJ, ve ark. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 876-81
27. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, ve ark. Peripheral neuropathy in primary sjögren's syndrome: a population-based study. *Arch Neurol*. 2006; 63: 1612-5.
28. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F. CNS involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnostic assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs*. 2001; 15: 597-607.
29. Ozgocmen S, Gur A. Treatment of central nervous system involvement associated with primary Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Des*. 2008; 14: 1270-3.
30. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 741-7.
31. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2337-44.
32. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, ve ark. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 796-803.
33. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, ve ark. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 103-
34. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerön Mdel P, ve ark. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 1601-6.
35. Fox RI. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000; 9: 2007-16.
36. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005; 366: 321-31.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zerön P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1389-96.
38. Venables PJ. Management of patients presenting with Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 791-807.
39. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2: 252-61.
40. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32: 284-91.
41. Carsons SE. Issues related to clinical trials of oral and biologic disease-modifying agents for Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 1011-23
42. Fox RI, Chan E, Benton L, ve ark. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med*. 1988; 85(4A): 62-7.
43. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, ve ark. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993; 36: 340-7.
44. Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, ve ark. Interferon alpha-2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14: 367-71.
45. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996; 5 Suppl 1: S31-6.
46. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58: 253-6.
47. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, VVitte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 796-9.
48. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, ve ark. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 360-4.
49. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate jri primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14: 555-8.
50. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998; 25: 896-9.
51. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45: 732-5.

52. Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986; 61: 246-9.
53. van VVoerkom JM, Kruijze AA, Geenen R, ve ark. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1026-32.
54. Tristano AG. A case of Sjögren's syndrome with acute transverse myelitis and polyneuropathy in a patient free of sicca symptoms. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 113-4.
55. Assimakopoulos SF, Michalopoulou S, Melachrinou M, ve ark. Primary Sjögren syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. *Am J Med Sci.* 2007; 334: 493-6.
56. Kaufman I, Schvartz D, Caspi D, Paran D. Sjögren's syndrome - not just Sicca: renal involvement in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37: 213-8.
57. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, ve ark. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11: 149-56.
58. Miyavaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med.* 1999; 38: 938-43.
59. Johnson EO, Kostandi M, Moutsopoulos HM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjögren's syndrome: mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1088: 41-51.
60. Meijer JM, Pijpe J, Bootsma H, Vissink A, Kallenberg CG. The future of biologic agents in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32: 292-7.
61. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37: 273-92.
62. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2371-5.
63. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3301-3.
64. Caroyer JM, Manto MU, Steinfeld SD. Severe sensory neuronopathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 2002; 59: 1113-4.
65. Pessler F, Monash B, Rettig P, Forbes B, Kreiger PA, Cron RO. Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 746-8.
66. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, ve ark. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1270-6.
67. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, ve ark. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2240-5.
68. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, ve ark. Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1437-43.
69. Zandbelt MM, de VVilde P, van Damme P, ve ark. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.* 2004; 31: 96-101.
70. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, ve ark. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 913-20.
71. Seror R, Sordet C, Guillevin L, ve ark. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 351-7.
72. Rueda JC, Duarte-Rey C, Casas N. Successful treatment of relapsing autoimmune pancreatitis in primary Sjögren's syndrome with Rituximab: report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2009 Jan 11. [Epub ahead of print]
73. Seve P, Gachon E, Petiot P, ve ark. Successful treatment with rituximab in a patient with mental nerve neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2007; 28: 175-7.
74. Yamout B, El-Hajj T, Barada W, Uthman I. Successful treatment of refractory neuroSjogren with Rituximab. *Lupus.* 2007; 16: 521-3.
75. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK ve ark. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2740-50.
76. Meijer JM, Pijpe J, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 284-5.
77. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, ve ark. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1464-77.
78. Dass S, Bovvman SJ, Vital EM, ve ark. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1541-4.
79. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, ve ark. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4): R129
80. Shiozavva S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 255-62.
81. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, ve ark. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 943-51.
82. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, ve ark. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 585-93.